مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
King Faisal Specialist Hospital & Research Centre
Gen. Org. مؤسسة عامة

قسم الطب الوراثي

مرض خلل التقرن الخلقي

DYSKERATOSIS CONGENITA

ما هو مرض خلل التقرن الخلقي؟

خلل التقرن الخلقي هو مرض نادر يصيب أجزاء متعددة من الجسم وله ثلاثة أعراض رئيسية مميزة, حيث أن المصابين يعانون من تشوه وضعف نمو أظافر اليدين والقدمين, كما تتواجد بعض التصبغات على الجلد وخاصة منطقة الرقبة والصدر, أما العرض المميز الثالث للمرض فهو وجود بقع بيضاء على جدار الفم من الداخل.

يعد خلل التقرن الخلقي مرضاً وراثياً يتسبب فيه خلل في الجينات المسؤولة عن تكوين البروتينات التي تقوم بالصيانة المستمرة لأحد أجزاء الكروموسوم (التيلومير) لتحافظ على سلامته وعلى انقسام الخلايا وتوارث المادة الوراثية بالشكل السليم. لذا فإن تشوه الجينات يعيق مهام هذه البروتينات فتتأثر الكروموسومات والخلايا (خاصة الخلايا سريعة الانقسام) بالشكل الذي قد يحدث تغيرات جينية تؤدي لظهور أعراض المرض.

ماهي أعراض مرض خلل التقرن الخلقي؟

تختلف حدة أعراض المرض اختلافاً كبيراً ما بين المصابين, ومن عموم تلك الأعراض:

- تشوه وضعف نمو أظافر اليدين والقدمين
- تصبغات على الجلد وخاصة منطقة الرقبة والصدر
- وجود بقع بيضاء على جدار الفم من الداخل
- تضرر وفشل النخاع العظمي بحيث يصبح غير قادر على إنتاج كميات كافية من خلايا الدم فيصاب الشخص بفقر الدم.

- ارتفاع العرضة للإصابة بمرض في خلايا الدم يمنعها من النضوج مؤدياً للإصابة بمرض سرطان الدم (ابيضاض الدم).
- ارتفاع العرضة للإصابة بأنواع أخرى من السرطان مثل سرطان الرأس, الرقبة, الشرج, أو الأعضاء التناسلية.
- تليف الرئتين مما يقلل من عملية تبادل الأكسجين داخل الرئة
- مشاكل في العينين كتضيق القنوات الدمعية وبالتالي انسدادها ومنع الدموع من النزول مما يؤدي إلى تهيج الجفنين والتهابها
- مشاكل في الأسنان
- تساقط الشعر أو ظهور الشيب قبل البلوغ
- هشاشة العظام
- تآكل وتلف مفاصل الحوض والأكتاف
- أمراض الكبد
- قصر القامة وضآلة البنية
- عند الذكور قد يحدث تضيق في القناة البولية مسبباً صعوبة وألم في التبول ثم التهابات المسالك البولية لاحقاً
- رغم أن معظم حالات الإصابة بالمرض يتمتع فيها المرضى بصحة عقلية جيدة إلا أن في الحالات الشديدة الخطورة قد يظهر أحد أنواع التخلف العقلي أو الحركي على المرضى.

كيف يتم تشخيص مرض خلل التقرن الخلقي؟

يتم تشخيص المرض عن طريق العلامات السريرية للمريض وعن طريق فحص الكروموسومات الذي يكشف عن قصر منطقة (التيلومير) عند المرضى. ويجرى ايضا الفحص الجيني لإكتشاف أي خلل في الجين المسؤول عن المرض.

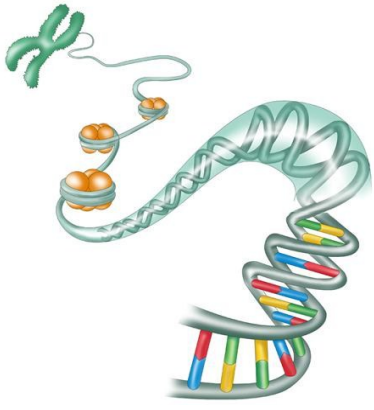
كيف تتم معالجة مرضى خلل التقرن الخلقي؟

ليس هناك علاج تام للشفاء من المرض, لكن تتم معالجة المصابين عن طريق التخفيف من أعراض المرض وفقاً لحالة كل مصاب, ومن أهم الخطوات:

- عملية زرع خلايا الدم الجذعية هي الحل الوحيد للتخلص من الإصابة بفشل النخاع العظمي.
- قد يستخدم العلاج بالأندروجينات لعلاج فشل النخاع العظمي
- أدوية السرطان وفقاً لنوع الإصابة به.
- معالجة تليف الرئتين بقدر الإمكان وزراعة رئة إن لزم الأمر
- المتابعة السنوية بالفحوصات لخلايا الدم ولنخاع العظم والرئتين وأكثر الاماكن عرضة للإصابة بالسرطان.

ماهو معدل انتشار خلل التقرن الخلقي؟

لا يزال معدل شيوع المرض غير معروف تحديداً إلا أنه يقدر أنه يصيب شخص واحد بين مليون شخص بالعالم.



ماهو الجين المرتبط بخلل التقرن الخلقي؟

الجينات المسؤولة عن حدوث هذا المرض هي *TERT , TERC ,*

DKC1 , TINF2, NHP2, NOP10 ,WRAP53

*(TCAB1)*و CTC1. حيث أنها الجينات المنظمة لتكوين البروتينات التي تقوم بالصيانة المستمرة لأحد أجزاء الكروموسوم (التيلومير) لتحافظ على سلامته وعلى انقسام الخلايا وتوارث المادة الوراثية بالشكل السليم.

كيف يتم توارث مرض خلل التقرن الخلقي ؟

رغم أن المرض قد يتواجد في حالات لا تحمل أي تشوهات جينية إلا إنه غالبا ما ينجم عد وجود خلل ما, ويتم توارث المرض بعدة أنماط:

1) يتم توارث المرض عبر الوراثة الجسدية السائدة إن سببه خلل في أحد الجينين TERC أو TINF2

توارثه بهذا النمط يعني أن نسخة واحدة فقط من الجين المصاب في كل خلية كافية لإحداث هذا المرض.

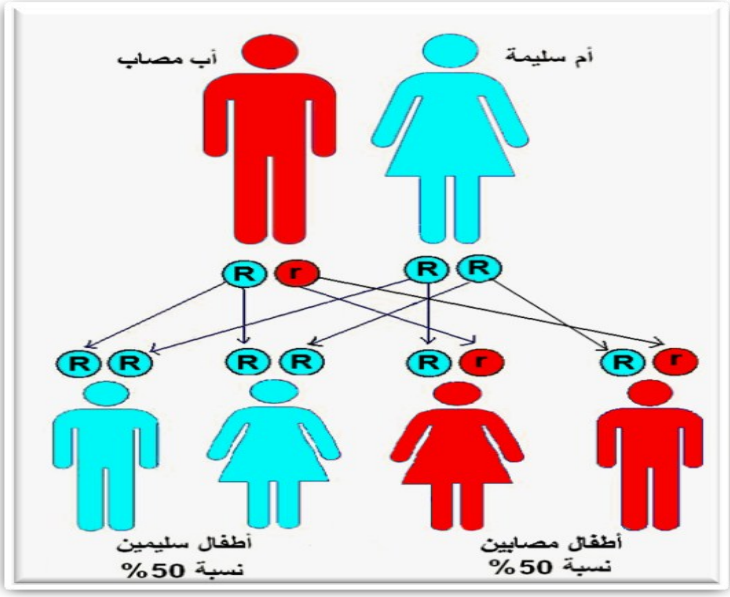
يملك كل شخص حوالي 25000 زوج من الجينات موزعة على 23 زوج من الكروموسومات (الصبغيات الوراثية). وكل زوج يتكون من نسخة من الأم وأخرى من الأب. هذه الجينات مسؤولة عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتتحكم في كل صغير وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر.

هناك جينات مسؤولة عن تكوين البروتينات التي تقوم بالصيانة المستمرة لأحد أجزاء الكروموسوم (التيلومير) لتحافظ على سلامته وعلى انقسام الخلايا وتوارث المادة الوراثية بالشكل السليم. في هذا المرض لاتعمل الجينات المسؤولة بالشكل السليم.

إن ظهور الخلل في أحد زوجي الجين المسؤول لدى الطفل يؤدي إلى ظهور الأعراض المرضية عليه مباشرة, ويعتبر الطفل في هذه الحالة مصاباً بالمرض. إذ لا حاجة لوجود كلا الزوجين من الجين المعطوب لإحداثه, نسخة واحدة منه تكون كافية.

عندما يكون أحد الوالدين مصاب بالمرض تكون نسبة إصابة الجنين في كل حمل كالتالي :

- احتمال 50% في كل حمل أن يكون الطفل مصاباً
- احتمال 50% في كل حمل أن يكون الطفل سليماً (لا يحمل الجين المصاب)



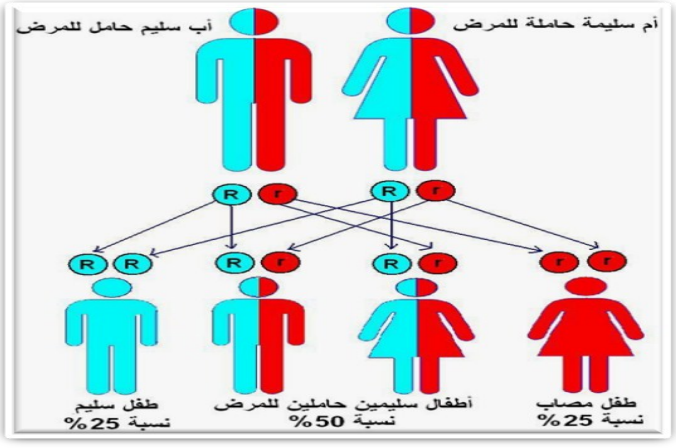
شكل 1 : طريقة انتقال مرض خلل التقرن الخلقي عبر الوراثة الجسدية السائدة

2) يتم توارث المرض عبر الوراثة الجسدية السائدة أو المتنحية إن سببه تشوه في الجين TERT

توارث المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية من الوالدين يعنى أن كل منهما يحمل نسخة واحدة فقط من الجين المعطوب ولكن لا تظهر عليه أية أعراض (أي أنه حامل للمرض) أما بالنسبة للمريض فهو يحمل نسختا الجين المعطوب في كل خلية ولذلك تظهر عليه أعراض المرض. إن ظهور الخلل في أحد زوجي الجين المسؤول لدى الطفل لا يؤدي إلى ظهور أي أعراض مرضية عليه ويعتبر في هذه الحالة حاملاً (ناقلاً) للمرض، حيث يمكن أن ينقل المرض لأطفاله أذا تزوج من شخص حامل للمرض. أما إذا كان الخلل في كلا زوجي الجين فإن أعراض المرض تظهر ويصبح الشخص في هذه الحالة مصاباً.

عندما يكون الوالدان حاملان للمرض تكون نسبة إصابة الجنين في كل حمل كالتالي :

- احتمال 25% في كل حمل أن يكون الطفل مصاباً
- احتمال 50% في كل حمل بأن يكون الطفل حاملاً أو ناقلاً للمرض مثل والديه
- احتمال 25% في كل حمل أن يكون الطفل سليماً (لا يحمل الجين المعطوب)



شكل 1 : طريقة انتقال مرض خلل التقرن الخلقي عبر الوراثة الجسدية المتنحية

3) يتم توارث المرض عبر الوراثة الجنسية المتنحية إن سببه تشوه في الجين DKC1

يتم توارث المرض عبر الوراثة الجنسية المتنحية عندما يكون الجين المعطوب محمول على كروموسوم X الذي يعتبر أحد الكروموسومات الجنسية. في هذه الحالة لدى الإناث يتطلب وجود نسختين من الجين المعطوب لإحداث المرض, أما في الذكور فإن وجود نسخة واحدة من الجين المعطوب كافي لإحداث المرض. ويعتبر الذكور أكثر عرضة للإصابة بهذا النوع من المرض من الإناث لصعوبة اجتماع نسختين من الجين المعطوب لديهن.

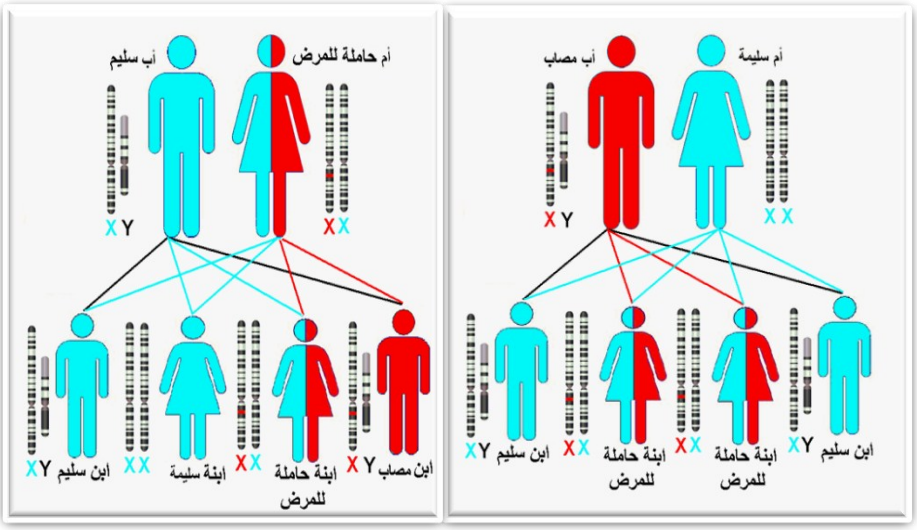
عندما يكون الأب مصاب يكون الجنين في كل حمل كالتالي :

- الذكور: 100% سليمين.
- الإناث: 100% حاملين للمرض (سليمين).

عندما تكون الأم حاملة للمرض يكون الجنين في كل حمل كالتالي :

- الذكور:
  - ◊ 50% يكون ابن مصاب
  - ◊ 50% يكون ابن سليم
- الإناث:
  - ◊ 50% تكون ابنة حاملة للمرض.
  - ◊ 50% تكون ابنة سليمة.

4)يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية إن سببه خلل في الجين ***NHP2,NOP10,(TCAB1)*** ***WRAP53*** و CTC1.



شكل 3 : طريقة انتقال مرض خلل التقرن الخلقي عبر الوراثة الجنسية المتنحية المتصلة بكروموسوم X

ما هي الخيارات الوقائية و طرق تشخيص الأجنة المتوفرة للعائلات التي تعاني من هذا المرض؟

هنالك طريقتان لفحص الأجنة و معرفة ما إذا كانت سليمة أم مصابة و بالتالي مساعدة العائلات على الوقاية.

1. الطريقة الاولى تتم قبل الحمل عن طريق اطفال الأنابيب و الفحص التشخيصي قبل الغراس (Preimplantation Genetic Diagnosis)
2. و الطريقة الثانية تتم بعد الحمل و في فترات معينة عن طريق الفحص الوراثي التشخيصي أثناء الحمل (Prenatal Diagnosis). و ما يلي شرح لكل طريقة.

ما هو الفحص الوراثي التشخيصي أثناء الحمل (Prenatal Diagnosis)؟

يمكن استخدام الفحص الوراثي أثناء الحمل لتحديد ما إذا كان الجنين سليما أم مصاباً بمرض وراثي معين. ويمكن إجراء الفحص عن طريق:

A– فحص خزعة من المشيمة (Chorionic Villus Sampling) في الفترة ما بين الأسبوع رقم 10 - 12 من الحمل.

B– فحص السائل الأمنيوسي (Amniocentesis) و هو فحص الماء المحيط بالجنين و يجرى عادة في الأسبوع من 15–20 من الحمل.

ما هو فحص الكوريونيك فيلّس المعروف بخزعة المشيمة

(Chorionic Villus Sampling– CVS)؟

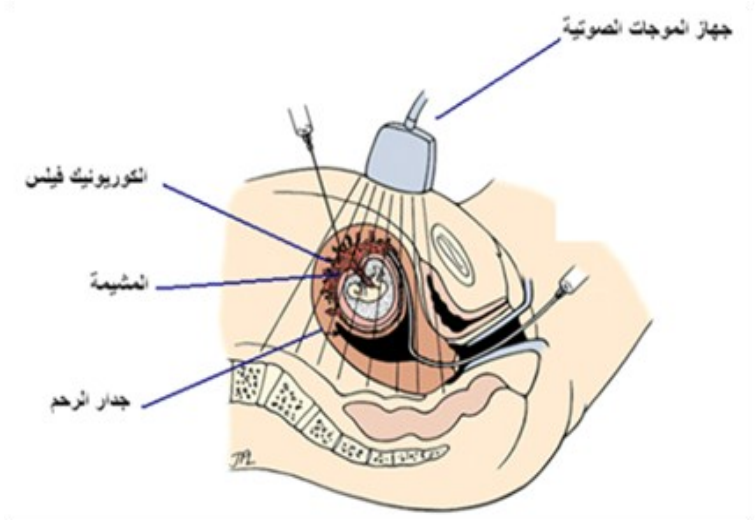
هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10–20 ملجم) من نسيج من المشيمة (الكوريونيك فيلّس) والمشابهة لخلايا الجنين عادة ما بين الأسبوع 10– 12 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد مسبقاً في جين معين أو لخلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

كيف يتم أخذ عينة فحص الكوريونيك فيلّس؟

بشكل عام هناك طريقتان لأخذ العينة:

* الأولى : عن طريق وخز إبرة عن طريق البطن إلى أن تصل للمشيمة ومن ثم يتم أخذ العينة.
* الثانية : عن طريق وضع أنبوب مرن عبر المهبل إلى أن يصل إلى المشيمة و من ثم يتم أخذ العينة.

في كلا الطريقتين يتم الفحص بوجود الأشعة الصوتية لتحديد مكان المشيمة.



شكل 3: أخذ خزعة من المشيمة

ما هي دواعي عمل فحص الكوريونيك فيلّس؟

هناك عدة أسباب تجعل من فحص خزعة المشيمة أمراً هاماً . منها على سبيل المثال :

* تاريخ عائلي بمرض وراثي محدد بشرط أن تكون الطفرة الوراثية معروفة.
* وجود طفل مصاب بخلل في الكروموسومات أو أن يكون أحد الزوجين حاملاً لخلل في الكرموسومات.
* لعمل تحليل كروموسومي للعينة في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق، حيث تزداد احتمالية إنجاب طفل مصاب بخلل كروموسومي مثل متلازمة داون) أو الإشتباه بإصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية في الاجنة والتي يتم الكشف عنها بواسطة الاشعة الصوتية.

هل توجد مشاكل مترتبة على عمل فحص الكوريونيك فيلّس؟

نعم توجد مخاطر متعلقة بالفحص منها : إحتمالية حدوث الإجهاض جراء أخذ العينة ويقدر بـ 1%. قد تشعر الأم بعدم الإرتياح ولكن قد لا يستمر هذا الشعور لأكثر من يوم وعلى كل حال فيما لو كانت الأم قلقة فعليها في هذه الحالة الإتصال بالطبيب المعالج.

ما هي الفترة المتوقعة لاستلام النتيجة ؟

عادة ما بين 2-4 أسابيع.

ملاحظة :

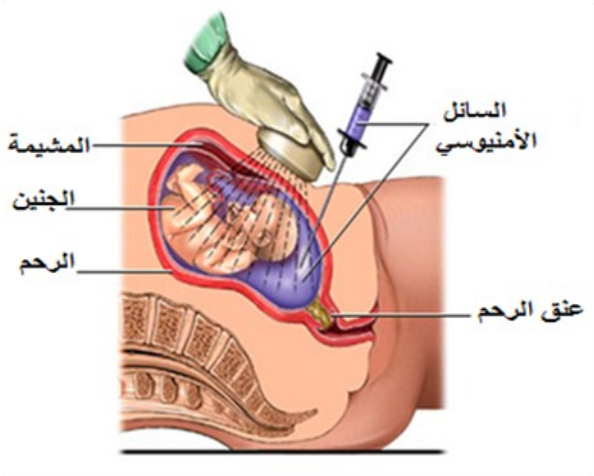
* قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجرى في الخارج.
* لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

ما هو فحص عينة السائل الأمنيوسي (Amniocentesis)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ كمية من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين ما بين الأسبوع 15- 18 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد في جين معين أو خلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

كيف يتم أخذ عينة السائل الأمنيوسي؟

يتم أخذ عينة من السائل الأمنيوسي تقدر بـ 20 ملليلتر تقريبا عن طريق غرز إبرة دقيقة عن طريق بطن الأم تحت متابعة الأشعة الصوتية حتى يتبين للطبيب وضع الجنين وتستمر إلى أن تصل إلى السائل الأمنيوسي كما هو موضح بالشكل ادناه.



شكل 4 : أخذ عينة من السائل الأمنيوسي

ماهي دواعي عمل فحص السائل الأمنيوسي؟

هناك عدة أسباب تجعل من فحص السائل الأمنيوسي أمراً هاماً , منها على سبيل المثال :

* تاريخ عائلي بمرض وراثي محدد بشرط أن تكون الطفرة الوراثية معروفة.
* وجود طفل مصاب بخلل في الكروموسومات أو أن يكون أحد الزوجين حاملاً لخلل في الكروموسومات.
* لعمل تحليل كروموسومي للعينة في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق) أو الإشتباه باصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية والتي يتم الكشف عنها بواسطة الاشعة الصوتية.
* عدم وضوح التشخيص من خلال أخذ خزعة المشيمة.

هل توجد مشاكل مترتبة على عمل فحص السائل الأمنيوسي؟

نعم هناك إمكانية لحدوث الإجهاض جراء أخذ العينة وتقدر ب 0.5%. قد تشعر الأم بعدم الإرتياح وأحيانا قد تصاب بالنزيف أو خروج السائل الأمنيوسي أو الالتهاب , في هذه الحالة عليها الإتصال بالطبيب المعالج.

ماهي الفترة المتوقعة لإستلام النتيجة ؟

عادة ما بين 2-3 اسابيع.

ملاحظة

* قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجرى في الخارج.
* لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

ما هو التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس (Preimplantation Genetic Diagnosis– PGD) ؟

التشخيص الوراثي قبل الإنغراس هو عبارة عن أخذ خلية واحدة أو خليتين من الجنين عادة في مرحلة الثمان خلايا و فحصها في اليوم الثالث من بعد تلقيح البويضة في المختبر بتقنيات متقدمة للتأكد من سلامتها من مرض وراثي محدد ومن ثم زراعتها في الرحم.

شكل 5: عملية سحب خلية من الجنين

ما هو الغرض من عمل التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس ؟

هو ولادة طفل سليم يخلو من مرض وراثي محدد في العائلة وذلك عن طريق استبعاد الأجنة المصابة . إضافة إلى ذلك تجنب خيار الإجهاض للعائلات التي لا ترغب في ذلك أو في حالة الأمراض غير الشديدة و التي لا يبيح الشرع فيها الإجهاض.

ما هي خطوات إجراء التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس ؟

تتلخص خطوات العمل بإيجاز في جمع البويضات من الزوجة بعد تنشيط و حث المبيض لإنتاج أكبر عدد ممكن من البويضات بإعطائها أنواع محددة من الهرمونات حسب إرشادات الطبيب المعالج. تؤخذ عينة من السائل المنوي من الزوج ثم تتم عملية التلقيح وذلك بحقن الحيوان المنوي مباشرة في البويضة. بعد ذلك يتم وضع البويضات الملقحة في حاضنات خاصة وتركها لمدة 3 أيام لحين انقسامها إلى 6 أو 8 خلايا ويتم حينها ثقب جدار البويضة الملقحة وسحب خلية واحدة أو خليتين. بعد ذلك تفحص الخلية إما بطريقة صبغ الكروموسومات أو فحص الطفرة الجينية المحددة مسبقاً . يتم إرجاع الأجنة السليمة لكي تنغرس في الرحم. يتم وصف برنامج مثبتات للحمل والإنتظار لمدة أسبوعين لمعرفة حدوث الحمل. في حال وجود أجنة سليمة متبقية يتم تجميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

ما هو معدل نجاح العملية ؟

يعتمد معدل النجاح على عوامل منها عمر الأم والحصول على عدد كافي من البويضات للتلقيح وكذلك الحصول على أجنة سليمة غير مصابة قابلة للإرجاع للرحم.

* فرصة حدوث الحمل تقدر بـ 40-50 %.
* معدل الإنجاب يقدر بـ 30% .
* نسبة حدوث الاجهاض تقدر بـ 20-25%.
* نسبة حدوث حمل خارج الرحم يقدر ب 1-3 %.
* نسبة الكشف عن الخلل الوراثي تقدر ب 97% .

هل هناك احتمال لإنجاب طفل مصاب بنفس المرض الوراثي الذي تم الفحص له؟

نعم . 1-3 % من الحالات قد يحدث لها تشخيص خاطئ ينتهي بولادة طفل مصاب بنفس المرض الوراثي الموجود في العائلة.

هل اختيار جنس الجنين ممكناً ؟

نعم ولكن لأسباب طبية . كأن يكون المرض الموجود في العائلة يصيب الذكور فقط, فيتم فحص الخلايا وتحديد الجنس وعندها يتم اختيار الأجنة الإناث لإرجاعها للرحم للإنغراس .

هل تحتاج الزوجة الى التنويم في المستشفى عند سحب البويضات ؟

لا يستدعي سحب البويضات التنويم في المستشفى وتستطيع الزوجة أن تغادر المستشفى في نفس اليوم.

ما هي الخطوات التي ينبغي اتباعها عند ولادة طفل لزوجين معرضين لإنجاب طفل مصاب بهذا المرض ؟

أولاً، يجب على الوالدين إخطار الأطباء المتابعين للحمل بوجود هذا المرض في الأسرة حتى يتسنى لهم عمل الترتيبات اللازمة قبل ولادة الطفل.

عندما تتم ولادة طفل معرض للإصابة بهذا المرض، ينبغي إجراء الفحوصات لتحديد ما إذا كان الطفل مصاباً و ذلك لاتخاذ الإجراءات الطبية اللازمة.

ماذا عن أفراد الأسرة الآخرين؟

توجد احتمالية لإصابة إخوة المصاب بهذا المرض أو لكونهم حاملين للمرض مثل والديهم .ويعتبر الكشف عن إصابة الأطفال الآخرين في العائلة بالمرض مهم جداً لأن العلاج المبكر قد يمنع حدوث مشاكل صحية خطيرة. ويتوجب إستشارة طبيب الأمراض الوراثية أو أخصائي الإرشاد الوراثي في فحص الأطفال الآخرين في العائلة. ويمكن إجراء الفحص باستخدام عينات دم لإخوة الشخص المصاب، وذلك لفحص الحمض النووي ودراسة الطفرة الجينية ومن ثم تقديم الإستشارة الوراثية اللازمة.

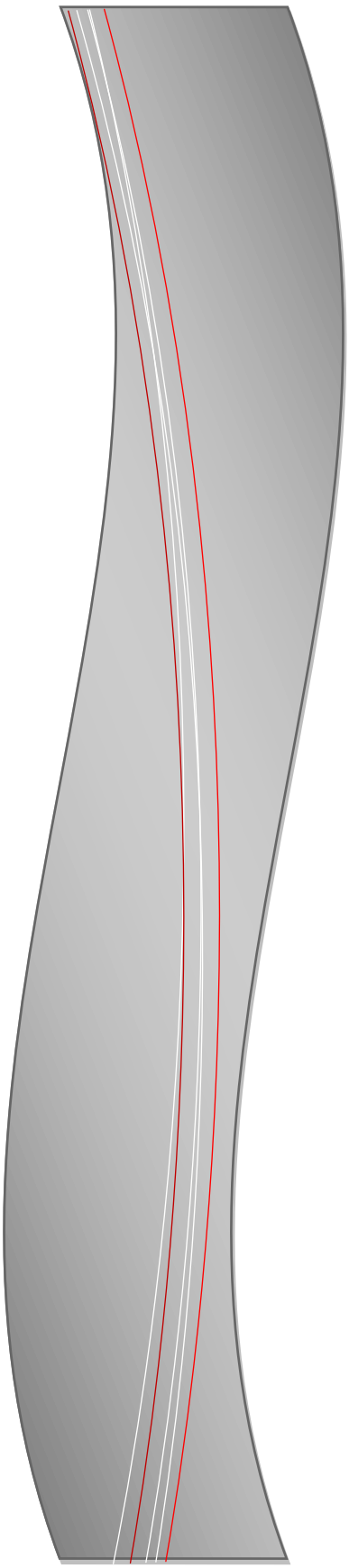
تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

اميرة بالعبيد–مستشارة وراثية– قسم الطب الوراثي

رفعت رواشدة– مستشار وراثي– قسم الطب الوراثي

علياء قاري –مستشارة وراثية– قسم الطب الوراثي

آلاء إدريس– باحثه طبيه مساعده–قسم الطب الوراثي



مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
King Faisal Specialist Hospital & Research Centre
Gen. Org. مؤسسة عامة

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211